

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

483

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Emile, Abel NAUDIN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 27 Octobre 1929, à REULLE-VERGY (Côte-d'Or)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DE L'OZENE
ET DE CERTAINES RHINITES CHRONIQUES
PAR L'ISONIAZIDE

Président : Monsieur AUBRY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1960

--

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean, Emile, Abel NAUDIN

Ne le 27 octobre 1929

à Reulle-Vergy (Côte d'Or)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DE L'OZENE
ET DE CERTAINES RHINITES CHRONIQUES
PAR L'ISONIAZIDE

--

Président : Monsieur AUBRY (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	COFFIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel).....	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu.....	
gicales (Saint-Antoine.....	GOSSET (J)
(Salpêtrière.....	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants.....	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais..... GENNES (L. de)
	(Cochin..... JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M)
	(Lariboisière..... SOULIE (P)
	(Pitié..... DREYFUS (G)
	(St-Antoine..... KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque..... LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal..... N...
obstétricales	(Tarnier..... VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunolo- gie expérimentale ch. à t.pers.....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	N...
Pathologie et therap.générales.....	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.).....	BARGETON (D)
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J)
Thérapeutique.....	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr. s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique.....	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie.....	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J)m.conf.
	(SCHAPIRA (G)m. conf.
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F) m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie.....	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

	MM.
Hydrologie.....	CORNET (A)
Hygiène.....	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
Maladies infectieuses.....	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale.....	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie.....	DAVID (M)
Neurologie.....	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique.....	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie.....	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie.....	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J)
Parasitologie.....	(BRUMPT (LC) pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale.....	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.pers.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale.....	(HARTMANN (L)
	(LOEP ER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P)m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J) pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L) m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

(ABOULKER (P)
(AMELINE (A)
(HUGUIER (J)
Clinique (LEGER (L)
chirurg. (OLIVIER (C)
(PADOVANI (P)
(POILLEUX (F)
(ROUX (M)
(VERNE (J.M.)
(HAGUENEAU (J)
(pr.s.ch.
Clinique (BOUDIN (G)
médicale (CONTE (M)
(DOMART (A)
(MILLIEZ (P)
(PERRAULT (M)
(RAMBERT (P)
(THIEFFRY (S)
(TURIAF (J)

MM.

Clinique neuro-
rhumatol. SEZE (S. de)
(GRASSET (J)
(LEPAGE (F)
Clinique obsté- (MAYER (M)
tricale (MERGER (R)
(RAVINA (J)
Clinique oph- (DESVIGNES (P)
talmologique (OFFRET (G)
Clinique oto-
rhino-laryng. MADURO (R)
Clinique pédia-
trique et pué-
riculture LAPLANE (R)
Clinique psy-
chiatrique BARUK (H)
Clinique uro-
logique KUSS (R)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père, A ma Mère,

En témoignage d'affection
et de profonde reconnaissance.

A ma Grand-Mère,

A tous les Miens,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur M. AUBRY

Professeur titulaire de la Chaire
d'Oto-Rhino-Laryngologie à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

En hommage très respectueux.

A Monsieur le Docteur ROSSERT,

Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital
Saint-Joseph,

Qui m'a inspiré cette thèse,

En témoignage de reconnais-
sance et en remerciement
de la bienveillance avec
laquelle il m'a accueilli
dans son service.

A Monsieur le Docteur J. LEROUX-ROBERT

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux
et de la Fondation Curie,

En témoignage de reconnaissance pour les deux années d'études si fructueuses passées dans son service.

En remerciement de la bienveillance avec laquelle il a guidé mes premiers pas dans le domaine de la laryngologie et de la cancérologie.

A Monsieur le Docteur J. BOUCHE,

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux,
Chef de Service de l'Hôpital Foch,

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de ma
reconnaissance pour les
précieux conseils dont
il m'a fait bénéficier.

En témoignage de ma respec-
tueuse admiration et de
mon profond attachement.

A Monsieur le Docteur J.P. DEMALDENT,

Oto-Rhino-Laryngologiste Adjoint
de l'Hôpital Saint-Joseph,

En témoignage de gratitude
pour sa bienveillance et
sa patience sans égale
et pour son enseignement
riche d'expérience.

A Monsieur le Docteur P. PONCET,

Oto-Rhino-Laryngologiste Assistant
des Hôpitaux de Paris,

Qui a beaucoup facilité mes
premiers pas dans la spé-
cialité,

Avec toute ma reconnaissance.

A tous mes Maîtres des Hôpitaux

dont j'ai été l'externe.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DE L'OZENE
ET DE CERTAINES RHINITES CHRONIQUES
PAR L'ISONIAZIDE

- :-

PLAN GENERAL

-:-

- I - Introduction
- II - Généralités sur l'Isoniazide
- III - L'Isoniazide dans le traitement de l'ozène vrai
- IV - L'Isoniazide dans le traitement des rhinites atrophiques simples
- V - L'Isoniazide dans le traitement des rhinites chroniques de l'enfant
- VI - Hypothèses sur le mode d'action de l'Isoniazide dans le traitement de l'ozène
- VII - Conclusions
- VIII - Bibliographie

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

L'Isoniazide garde actuellement une place de premier rang parmi les médicaments anti-tuberculeux depuis son introduction retentissante en 1951 dans l'arsenal thérapeutique des phtisiologues.

Mais, à côté de ces indications majeures, sont apparues peu à peu quelques indications secondaires dans lesquelles le mécanisme d'action est probablement indépendant de toute activité anti-tuberculeuse. C'est ainsi que l'on a préconisé l'Isoniazide dans le traitement des maigreurs idiopathiques et dans le traitement des Actinomycoses. Il y a quelques années l'Isoniazide fit également son apparition dans le domaine de la thérapeutique otorhino-laryngologique à la suite des résultats surprenants signalés dès 1954 par différents auteurs français et étrangers, dans le traitement de l'ozène.

Ces résultats nettement favorables furent rapidement confirmés par d'autres cliniciens sans que le mode d'action en soit éclairci pour autant. Très peu de publications furent d'ailleurs consacrées à ce problème aussi bien dans la littérature française qu'étrangère.

Ces résultats encourageants dans une affection dont le traitement fut longtemps si décevant - la multitude des traitements tour à tour proposés et abandonnés en est bien le

témoignage - nous ont incité à reprendre l'étude du traitement médical de l'ozène par l'Isoniazide bien qu'il s'agisse là d'une méthode entrée dans la pratique depuis plusieurs années.

Dans une première partie, nous ferons un rappel de généralités sur l'Isoniazide et de quelques propriétés pharmacodynamiques susceptibles d'éclairer son mode d'action.

Ensuite, nous montrerons l'intérêt de cette méthode dans le traitement de l'ozène vrai et des rhinites atrophiques simples, à l'aide d'observations recueillies dans le service du Docteur ROSSERT, Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Saint-Joseph, qui nous a inspiré cette thèse et nous a beaucoup facilité sa réalisation.

Nous nous proposons également de montrer à l'aide de quelques autres observations du même service l'intérêt de l'Isoniazide dans le traitement de certaines rhinorrhées chroniques de l'enfant.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous envisagerons les différentes hypothèses qui s'offrent en ce qui concerne le mode d'action de l'Isoniazide dans ce domaine particulier de la pathologie nasale et les réflexions pathogéniques que l'on peut en tirer avec prudence au sujet de l'ozène.

- II -

GENERALITES SUR L'ISONIAZIDE

-:-

1. Historique

Remarquons d'abord le curieux destin de cette substance chimique. Synthétisée dès 1912 par deux chimistes autrichiens MAYER et NALLY (38) l'Isoniazide resta par la suite dans l'oubli le plus total, sans que personne ne soupçonnât sa valeur thérapeutique. Ce n'est finalement qu'en 1952 qu'il entra vraiment dans l'arsenal de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Rappelons simplement que la découverte initiale de l'activité anti-tuberculeuse de la série des dérivés chimiques dont fait partie l'Isoniazide est une découverte française :

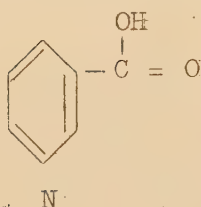
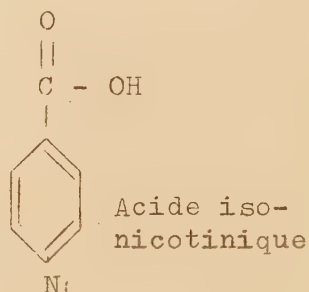
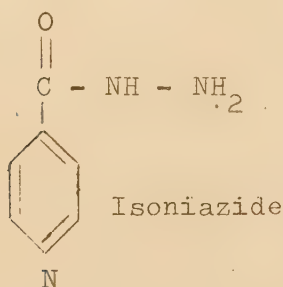
Ce sont les travaux expérimentaux de CHORINE et les travaux cliniques de HUANT qui, dès 1945 attirèrent l'attention sur l'activité anti-tuberculeuse de l'acide nicotinique et de l'amide nicotinique (10) et (27).

Quelques années plus tard, en 1951, ce sont les laboratoires américains qui isolèrent, firent la synthèse industrielle et les premières expérimentations animales et humaines de l'Isoniazide : Publications de GRUNBERG et SCHNITZER et SELIKOFF-ROBITZEK (25) (53).

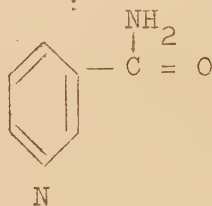
2. Structure et Propriétés physico-chimiques

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique (Isonicotinylhydrazide = I. N. H. des anglo-saxons).

Sa formule chimique développée est la suivante :



Acide nicotinique



Amide nicotinique

Formule que l'on pourra comparer avec celles de l'acide nicotinique, de l'acide isonicotinique et de l'amide nicotinique.

C'est une substance chimique pure, se présentant sous forme de cristaux incolores, très solubles dans l'eau, dépourvus de goût.

3. Activité antibiotique.

- Les travaux expérimentaux étudiant in vitro l'action de l'Isoniazide sont tous d'accord sur son intense activité bactériostatique vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Pour Noël RIST et Mlle GRUMBACH, cette activité est 10 à 20 fois plus intense que celle de la streptomycine sur la plupart des souches de B.K. (49).

LEVADITI (34) montre de son côté que les souches les plus tuberculogènes sont plus sensibles que les souches faiblement virulentes ou apathogènes du Mycobacterium tuberculosis. Tous les auteurs sont unanimes pour signaler le caractère spécifique de cette action antibiotique vis-à-vis du B.K.

BARONI (3) après étude sur une soixantaine de souches conclut à une inefficacité de l'Isoniazide sur les bactéries pathogènes communes. De son côté TISON (56) note que les germes banaux (B. Subtilis, Proteus, B. Coli, Staphylocoques, pneumocoques) poussent immédiatement et complètement en présence d'une solution d'I N H atteignant 100 γ par cm^3 alors que le B.K. est inhibé par des concentrations inférieures à 0,1 γ . AITOFF (1) fait des constatations identiques avec le Staphylocoque doré et le B. Coli totalement insensibles à l'action de l'Isoniazide.

- Les études cliniques sur l'utilisation de l'Isoniazide confirmèrent rapidement cette activité anti-tuberculeuse intense.

Citons seulement les premiers essais effectués en Amérique au Sea View Hospital de New-York en 1951 et dont les résultats furent publiés par SELIKOFF et ROBITZEK (53). La grande

presse s'empara d'ailleurs prématurément de ces résultats et présenta au monde entier l'Isoniazide comme un médicament miracle avant toute publication scientifique.

En France les premiers résultats d'ensemble obtenus par les chefs de service de phtisio-
logie furent publiés dans le rapport de Melle LOTTE (35) au début de 1953. Ce travail, portant sur 414 cas de tuberculose pulmonaire, confirma le grand intérêt de ce médicament dans la lutte antituberculeuse.

A l'heure actuelle, il reste encore au tout premier rang.

o

4. Activité pharmacodynamique. Effets secondaires.

Dans la recherche du mode d'action de l'Isoniazide il était intéressant de savoir si ce produit était doué ou non de propriétés pharmacodynamiques spéciales, indépendantes de son activité antibiotique, et s'il avait une action sur les différents métabolismes.

Certains expérimentateurs se sont intéressés à ce problème surtout dans le but d'expliquer les effets secondaires de l'Isoniazide.

Il semble bien, en effet, que ce soit à des actions pharmacodynamiques propres qu'il faille attribuer l'action de l'Isoniazide sur la faim, le poids et le comportement de même que les modifications qu'il entraîne au niveau du système nerveux central, du système nerveux végétatif et de la circulation.

o

A) Action sur le poids, la faim et le comportement :

Cette action a frappé dès le début les premiers expérimentateurs.

Dans son rapport déjà cité, Melle LOTTE (35) signale chez 50 p. 100 des malades traités une augmentation pondérale supérieure à 10 p. 100 du poids initial. Ce gain de poids est parfois sensible dès la lère semaine du traitement. L'appétit est très nettement augmenté. Dans certains cas même on observe une véritable boulimie.

FERRALI dans sa thèse (20) sur le "Traitement des maigreur idiopathiques par l'Isoniazide" expose les différents mécanismes d'action invoqués : DELAY, LAINE et BUISSON pensent que l'Isoniazide agirait un peu comme la cortisone et qu'il s'agit peut-être d'une action par voie endocrinienne favorisant la sécrétion d'hormone corticosurrénale. J. WEILL et FERRALI, au contraire voient dans ces effets une action de l'Isoniazide sur l'hypothalamus qui "règle à la fois l'appétit et l'humeur".

B) Action sur le système nerveux

Certains troubles neurologiques secondaires au traitement par l'INH ont été signalés, tels que céphalées, paresthésies musculaires et hyper-réflexivité tendineuse. Ils sont généralement passagers et le plus souvent ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Par contre, quelques auteurs ont rapporté des signes d'excitation centrale, prenant parfois l'allure de crises comitiales, d'insomnie, parfois de troubles psychiques. Ces cas restent exceptionnels et se voient surtout en cas de doses élevées et chez des malades au système

nerveux fragile : alcooliques chroniques, anciens comitiaux, anciens malades mentaux.

Enfin, des cas de polynévrites ont été publiés à plusieurs reprises.

o

C) Action sur le système végétatif et la vasomotricité :

Cette action, signalée par quelques publications (30 et 31) et en particulier par ROHAN dans sa thèse de 1957 (50), est intéressante car elle pourrait peut-être, à notre avis, donner une orientation aux études sur le mode d'action de l'Isoniazide dans l'ozène.

C'est ainsi que, selon STURA et MANNARI (55): "Spus l'action de l'I N H peut se développer une dystonie neuro-circulatoire qui s'extériorise en modifications vaso-motrices et aboutit à l'hyperhémie".

Dans le même ordre d'idées différents auteurs ont remarqué une tendance aux hémoptysies durant le traitement à l'I N H. GERNÉZ-RIEUX (24) les note dans 5 p. 100 des cas. Ces manifestations semblent probablement liées à "l'effet vaso-dilatateur" de l'I N H.

Ces "phénomènes congestifs locaux intenses" dûs à l'I N H sont d'ailleurs confirmés par les examens anatomo-pathologiques pratiqués en particulier chez les malades atteints de lupus tuberculeux et traités par l'Isoniazide.

C'est ainsi que BARAN (2) dans sa thèse signale "la fréquence remarquable de néo-capillaires turgescents sur les coupes" et explique

ces constatations par "l'action vasodilatatrice de l'I N H".

L'étude de l'intoxication aiguë chez l'animal a montré à l'autopsie des lésions congestives et hémorragiques de tous les organes. Il faut d'ailleurs remarquer que la parenté chimique avec l'acide nicotinique explique assez facilement cette action vasodilatatrice de l'Isoniazide.

Cependant, les études de pharmacodynamie sur tissus isolés sont assez contradictoires puisque BONVINO (6) note "une légère augmentation de la réaction vasculaire vis-à-vis de l'adrénaline et un net ralentissement vis-à-vis de l'acétyl-choline.

D'autres auteurs confirment cette action para-sympatholytique et signalent en outre une activité antihistaminique faible ainsi qu'une activité broncho-dilatatrice.

La prostigmine a d'ailleurs été conseillée depuis longtemps pour corriger les troubles neuro-végétatifs entraînés par l'Isoniazide (16).

o

D) Action sur le tissu réticulo-endothélial :

D'après ROHAN (50) le mésenchyme devient actif et riche en histiocytes à la suite du traitement à l'Isoniazide. La phagocytose se montre également un peu augmentée.

o

E) Action sur les métabolismes :

Il ne semble pas que l'Isoniazide exerce d'action directe sur les métabolismes protéiques, lipidiques ou glucidiques. On n'observe

pas d'hypoglycémie qui serait susceptible d'expliquer la sensation de faim augmentée. On n'observe pas non plus d'action antipyrétique.

5. Toxicité et tolérance

La toxicité de l'Isoniazide est faible. Parmi tous les antibiotiques anti-tuberculeux, il possède la meilleure marge thérapeutique. Malgré les observations d'incidents bénins et les quelques cas d'accidents graves rapportés, la plupart des auteurs sont d'accord sur la très bonne tolérance de l'Isoniazide.

Même après un traitement prolongé on n'observe en pratique aucune altération notable des grandes fonctions de l'organisme. La tolérance hépatique, rénale et cardio-vasculaire est bonne.

En fin de compte, les seules manifestations qui imposent, par prudence, l'arrêt du traitement sont les états d'hyper-excitation nerveuse et les troubles purpuriques. Signalons enfin l'absence complète de toxicité de l'Isoniazide vis-à-vis des nerfs cochléaire et vestibulaire.

6. Posologie. Modes d'administration

La posologie moyenne a été fixée dès le début de l'emploi en phthisiologie à 5 mg par kg et par jour. Dans certains cas elle a été par la suite nettement augmentée jusqu'à 10 mg/kg et même plus.

Les voies d'introduction sont multiples :

• La voie orale fut la lère et la plus utilisée. Elle nécessite la répartition de la dose journa-

lière en 3 prises.

. La voie parentérale (sous-cutanée, intramusculaire ou intra-veineuse), bien supportée également, est réservée en général à des cas spéciaux.

. La voie rectale est très intéressante par sa facilité. C'est la seule que nous ayons utilisée dans le traitement de nos malades. Selon P. BOURGEOIS, VIC-DUPONT et Coll. (7) elle donne des concentrations sanguines au moins égales à celles obtenues par voie orale. Elles sont même supérieures pour Melle COUINAUD (12). Quant à RICCI il a montré par de nombreux dosages que l'absorption rectale est plus lente et plus prolongée. De leur côté, RAVINA et PESTEL (45) ont souligné l'intérêt de la voie rectale pour obtenir des concentrations importantes administrées en une ou deux fois seulement. La tolérance générale est très bonne, la tolérance locale est parfaite.

Chez l'enfant, MARQUEZY, BACH et CLERMONT (37) ont montré que des doses fortes administrées par voie rectale étaient très bien tolérées jusqu'à 20, 30 et même 40 mg/kg. Les explorations biologiques n'ont pratiquement jamais pu mettre en évidence d'atteinte sanguine, rénale ou hépatique.

. Les voies locales : l'injection locale de solution d'Isoniazide peut toujours être utilisée sans inconvénient. Elle ne détermine aucune irritation même dans des tissus fragiles.

Nous ne l'avons pas essayé dans le traitement des rhinites atrophiques. Elle aurait nécessité, en effet, une hospitalisation afin d'effectuer ces injections répétées et il n'est

pas certain qu'elle aurait donné des résultats supérieurs à la voie générale. C'est d'ailleurs la conclusion à laquelle sont parvenus les auteurs qui avaient essayé les injections locales d'Isoniazide dans le traitement des lupus tuberculeux. (en particulier RUSSEL cité par GRIMAU, E.M.C. d'ORL 20 370 A 10).

-:-

- III -

L'ISONIAZIDE DANS LE TRAITEMENT
DE L'OZÈNE

-:-

1. Les premiers essais

Le Dr CLERC (11) prescrit un jour à un malade des suppositoires d'Isoniazide pour une otite dont il suspecte la nature tuberculeuse. Quelques temps plus tard il a la surprise de constater l'amélioration spectaculaire et tout à fait imprévue de l'ozène qui évoluait chez ce même malade depuis 25 ans ! Ce succès l'incite à essayer l'emploi de l'Isoniazide dans le traitement de l'ozène.

Et en décembre 1954 CLERC est donc le premier à signaler en France les "résultats remarquables" qu'il a obtenu dans quelques cas d'ozène traités de cette façon. Il note un "nettoyage extraordinaire des lésions" après un mois de traitement (Intervention à la séance du 15 décembre 1954 de la Société d'ORL des Hôpitaux. Annales d'ORL 1955 72, n° 4, page 332-333).

Dans cette même intervention il fait savoir également qu'il a découvert l'existence d'une publication italienne parue précédemment et qui faisait déjà état de 44 cas d'ozène guéris par l'Isoniazide !

Nos recherches bibliographiques pour retrouver cet article sont restées vaines. Par contre, dans une publication parue en mars 54 P. BRUNO (8), italien lui aussi, rapporte les observations de 11 malades traités avec de bons résultats.

tats par l'Isoniazide par voie générale (200 mg per os) et par voie locale, sous forme d'aérosols.

Dans les années qui suivirent, bien que de nombreux oto-rhino aient pu constater les bons résultats assez fréquents de cette méthode, très peu de publications lui furent consacrées, du moins en France.

Dans divers articles : sur l'ozène, l'action de l'Isoniazide est simplement mentionnée dans le long chapitre des traitement médicaux. Signalons cependant l'article de J.L. MEUNIER (39) paruen 1958 dans lequel il fait une place importante au traitement par l'Isoniazide en suppositoires et en rapproche les résultats de ceux obtenus par la streptomycine.

En Italie, en 1958, également, la question a fait l'objet d'un article de Di LAURO (15) intitulé : "Le traitement de l'ozène nasal par l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Considérations sur l'étiopathogénie tuberculeuse de l'ozène". Cet auteur a traité au total 80 malades en associant l'Isoniazide par voie orale (200 mg) et sous forme d'aérosols et de pulvérisations nasales.

Une amélioration marquée fut observée après 15 jours de traitement. La poursuite de celui-ci amena la disparition de la suppuration, des croûtes et de la fétidité dans un très grand nombre de cas, avec augmentation de la vascularisation de la muqueuse nasale et réduction de la béance des fosses nasales. Un traitement d'entretien prolongé et intermittent est conseillé par cet auteur.

2. Résultats de notre expérience personnelle et observations cliniques

Très intéressé par ces résultats assez inattendus, le Docteur ROSSERT voulut expérimenter lui aussi cette nouvelle thérapeutique de l'ozène dans son service de l'Hôpital Saint-Joseph à Paris. Nous avons utilisé pour nos essais l'Isoniazide exclusivement sous forme de suppositoires (Presque tous nos malades ont été traités par des suppositoires renfermant une association Eucalyptol-Isoniazide et présentés à 2 dosages : 0,15 et 0,35 g d'Isoniazide).

Nous pensons que cette association à l'Eucalyptol ne peut être que bénéfique pour la muqueuse des voies respiratoires supérieures.

Après différents essais de posologie, nous sommes arrivés à prescrire une dose quotidienne de 0,50 g répartie en 2 fois, à savoir un suppositoire de 0,15 g le matin, un suppositoire de 0,35 g le soir. Ceci permet d'obtenir une concentration plasmatique théorique assez constante d'après ce que l'on connaît de la diffusion et de l'élimination de l'Isoniazide administrée par voie rectale. Au point de vue de la durée du traitement, nous pensons qu'il doit être d'un mois au minimum par série.

La plupart du temps, cette première série sera reprise une ou deux ou même trois fois, après des intervalles de repos de un mois en général.

Bien souvent, cette reprise du traitement, encouragée par une amélioration dès la première cure, est indispensable pour consolider les résultats acquis et obtenir finalement une guérison stable ou tout au moins une amélioration sensible des signes cliniques.

Ce traitement à l'Isoniazide par voie rectale a toujours été remarquablement supporté. Sur une quarantaine de malades de tous âges traités ainsi, nous n'avons jamais eu d'ennuis graves. Chez les enfants, aucun incident n'a jamais été noté. Chez les adultes, quelques rares malades ont ressenti des sensations de vertige et de lassitude. Peut-être s'agit-il de sujets au système neuro-végétatif légèrement instable. Chez une seule malade le traitement a été interrompu pour des vomissements attribués à l'I N H (Observation n° 4).

Donc, au total, remarquable tolérance et ceci est en accord avec les constatations des phthisiologues qui ont signalé depuis longtemps que l'enfant tolère de plus fortes doses que l'adulte (en moyenne 10 à 15 mg/kg au lieu de 5 à 12 mg/kg) et que la voie rectale est particulièrement facile et dénuée d'incidents.

Nous avons donc traité un certain nombre d'ozènes vrais, une dizaine au total.

Nous entendons naturellement sous cette dénomination, uniquement les rhinites atrophiques avec croûtes et fétidité.

Ces malades pour la plupart des adultes, présentaient des ozènes plus ou moins accentués. Chez certains, le traitement à l'I N H à été utilisé à titre isolé (ou seulement associé à quelques soins locaux classiques : lavages et instillations de produits mouillants pour détacher les croûtes). Chez d'autres l'Isoniazide fut employée en pré- ou post-opératoire comme adjuvant d'un traitement chirurgical afin d'obtenir une amélioration de l'état trophique de la muqueuse.

Il est toujours difficile de faire une sta-

tistique sur un aussi petit nombre de malades, certains ayant d'ailleurs été perdus de vue trop tôt. Cependant, sans vouloir tirer des conclusions par trop mathématiques il nous semble qu'au moins 8 malades sur 10 ont retiré un bénéfice du traitement et que 5 malades sur 10 eurent des résultats que l'on peut qualifier de "guérison". On peut en effet, semble-t-il, considérer comme un succès d'obtenir, avec un traitement aussi simple, dans une affection aussi désespérante que l'ozène, la disparition de la cacosmie, si gênante par son retentissement social et psychique, la disparition des croûtes, la diminution de la bécasse des fosses nasales.

Ce traitement n'a bien entendu pas la prétention de se substituer à la chirurgie qui reste actuellement la méthode de choix.

Lorsqu'il existe une contre-indication opératoire ou que le malade est rebelle à toute idée d'intervention, le traitement à l'Isoniazide trouve alors son indication. Il en est de même à la période d'ozène peu accentuée où l'on hésite à imposer une intervention.

Nous avons vu également que le traitement peut être prescrit à titre pré-opératoire si le caractère accentué de l'atrophie impose la mise en place de bâtonnets d'acrylic.

A titre d'exemples, nous rapportons ici 5 observations résumées d'ozènes vrais traités par l'Isoniazide et choisies pour leur caractère typique.

OBSERVATIONS

Observation n° 1 : Mme RI... 58 ans

Rhinite atrophique ozéneuse bilatérale très évoluée
Prédominance des signes du côté gauche. Cet
ozène apporte une gêne à la malade depuis
une quinzaine d'années.

Après 2 mois d'Isoniazide : grosse amélio-
ration se traduisant par une disparition
des croûtes et de la cacosmie, et une ré-
gression de l'atrophie qui ne subsiste que
très peu marquée à gauche (côté le plus at-
teint au départ).

Reprise du traitement à l'I N H à 3 repri-
ses dans l'année pendant 1 mois à chaque fois.

Un an plus tard, la guérison est quasi to-
tale, sauf une légère atrophie persistante à
gauche.

o

Observation n° 2 : M PR... 54 ans, Infirmier

Rhinite atrophique croûteuse remontant à
l'adolescence. Malade opéré des 2 côtés il
y a 2 ans, avec inclusion sous-muqueuse de
bâtonnets d'acrylic, intervention type Eyriès.
Elimination successive et tardive (près d'un
an après) de plusieurs bâtonnets.

Muqueuse très atrophique, sèche, avec
croûtes verdâtres, surtout à droite. Cépha-
lées et algies faciales atypiques très
fréquentes.

Pas de sinusite associée (vérification ra-
diologique et ponction). Le malade est très
gêné malgré des soins locaux constants et

correctement effectués.

Etant donné la béance actuelle des fosses nasales, il devait s'agir d'un cas très accentué lors de l'intervention qui n'a pas apporté le résultat espéré.

Traitement pendant 2 mois avec Isoniazide en suppositoires, 0,50 g/jour, amélioration nette au bout de 2 mois de traitement.

Nouveau traitement de 1 mois $\frac{1}{2}$ a 2 reprises dans l'année.

Au bout d'un an : état stationnaire, nettement amélioré, Pas de croûtes. L'atrophie a regressé incomplètement. Le malade se déclare très amélioré. Part en cure thermale à Challes. Revu 6 mois plus tard : amélioration stable.

o

Observation n° 3 : POU... Danielle 11 ans

Ozène bilatéral prédominant à gauche.

Antécédents de catarrhe nasal remontant à l'enfance. Bon état général, après un mois de traitement à l'Isoniazide : Etat stationnaire. Après une nouvelle série de suppositoires pendant 1 mois : disparition de la fétidité et très légère régression de l'atrophie.

Devant le peu de résultats, le traitement à l'I N H n'est pas poursuivi et ce cas semble devoir être considéré comme un échec.

o

Observation n° 4 : BOI... Denise 16 ans

Rhinite atrophique croûteuse bilatérale depuis cinq ans.

Actuellement, atrophie nettement marquée, à peu près aussi importante des 2 côtés.

Traitement à l'Isoniazide : 0,50 g en 2 prises : 0,15 g le matin et 0,35 g le soir.

Après 2 mois de traitement :

à gauche : amélioration nette, aspect presque normal,

à droite : amélioration beaucoup moins nette.

Par ailleurs, le traitement est mal supporté (vomissements attribués à l'Isoniazide) et il doit être interrompu.

o

Observation n° 5 : Mme VIN... 48 ans

Ozène bilatéral très évolué. Plus marqué du côté droit. Un traitement à l'Isoniazide préalable à l'intervention est prescrit afin d'obtenir une muqueuse moins atrophique.

L'opération type Ronadier-Eyriès devant être pratiquée dans un second temps.

o

Ces cinq observations nous ont montré :

- un cas d'ozène traité exclusivement par le traitement médical à l'Isoniazide avec un bon résultat.

- un cas où l'Isoniazide a permis de "rattrapper" partiellement un échec de l'Eyriès.

- un cas où le traitement semble avoir été un échec.

- un cas où l'Isoniazide a été mal supporté et n'a pu être poursuivi plus longtemps.

- enfin, un ozène très évolué, où l'intervention chirurgicale secondaire fut nécessaire et put être menée à bien grâce à l'amélioration de l'état de la muqueuse.

Il nous semble donc que l'essai du traitement à l'Isoniazide doit être fait dans tous les cas d'ozène rencontrés en pratique, en sachant bien qu'il ne s'agit pas d'un "traitement-miracle" mais que le malade peut souvent en retirer un bénéfice réel. Les autres traitements de l'ozène ne sont donc pas à rejeter pour autant.

Bien entendu chez tous ces malades, la recherche systématique et le traitement éventuel d'une sinusite associée furent toujours pratiqués. On sait en effet l'importance qu'il y a à ne pas négliger cette sinusite au cours de l'évolution d'un ozène, comme le rappelle de BEAUCHAMP dans sa thèse (13), inspirée par le Docteur GUILLON.

- IV -

L'ISONIAZIDE DANS LE TRAITEMENT
DES RHINITES ATROPHIQUES SIMPLES

-:-

Il s'agit ici de cas que l'on ne peut classer dans l'ozène vrai, car il existe bien une atrophie nasale uni- ou bi-latérale, mais peu ou pas de croûtes et la fétidité est absente.

Dans ce groupe, sur une trentaine de cas traités, les résultats ont été **inconstants** :

- Dans la moitié des cas environ les résultats ont été heureux sur l'atrophie qui a regressé, plusieurs fois même jusqu'à la restauration anatomique presque normale des fosses nasales.

- Dans l'autre moitié, des cas, nous avons eu des résultats ou temporaire, ou partiels, ou des échecs :

OBSERVATIONS

I - Exemples de bons cas :

Observation n° 6 : CH... Evelyne. 5 ans

Catarrhe nasal et atrophie bilatérale très nette à gauche.

Après 1 mois d'Isoniazide ; amélioration objective très importante. Pratiquement plus d'atrophie constatable à droite. A la suite d'une petite reprise de l'atrophie à gauche un traitement de 2 mois à l'I N H est à nouveau prescrit.

Guérison complète, depuis 2 ans.

o

Observation n° 7 : CH... André 9 ans

Catarrhe nasal et atrophie d'importance moyenne, du côté gauche seulement.

Traitement I N H : 1 mois. Guérison stable.

o

Observation n° 8 : BO... Christian 8 ans

En 1955, rhinite atrophique bilatérale, prédominant à gauche et non influencée par un traitement avec Arseniote et Acéclex.

Deux traitements de 1 mois à l'I N H en suppositoires, avec intervalle de repos de 5 mois, sont pratiqués.

Résultat : guérison stable après deux ans de recul.

Observation n° 9 : B... Roseline 5 ans

Rhinite atrophique bilatérale.

I N H à 2 reprises pendant 1 mois, espacés de 5 mois.

Bon résultat, guérison maintenue 2 ans après.

o

Observation n° 10 : G... Annie 10 ans

Rhinite atrophique bilatérale nettement accentuée, visibilité franche du cavum en rhinoscopie antérieure à travers les fosses nasales élargies.

Après un mois de traitement à l'I N H : amélioration importante.

- à droite : aspect normal
- à gauche : légère atrophie

Repos de 1 mois et nouveau traitement de 1 mois.

Revue 2 ans plus tard, 1957 :
aspect normal à gauche,
légère atrophie à droite.

Nouveau traitement de 1 mois, suivi de guérison.

o

Observation n° 11 : B... Odette 35 ans

Atrophie fosse nasale droite assez marquée.

Atrophie légère à gauche.

Traitement à l'Isoniazide 500 mg pendant

1 mois. (Traitement à renouveler 3 fois dans l'année).

Revue un an plus tard : atrophie complètement disparue.

o

Observation n° 12 : D.. Claudine 19 ans

Rhinite atrophique bilatérale :

- d'importance moyenne à droite,
- et légère à gauche.

Traitement I N H à 3 reprises pendant 1 mois.

Guérison complète constatable dès le 2ème mois d'I N H. Revue 1 an après : guérison stable.

o

Observation n° 13 : H... Gérard 7 ans

Rhinorrhée purulente depuis 1 an avec atrophie bilatérale importante (dents crénelées, tubercule de Caratelli)

Après 2 mois de traitement I N H : diminution du catarrhe nasal mais pas d'amélioration de l'atrophie.

Quelques mois plus tard, nouveau traitement de deux mois avec un mois de repos.

Bon résultat cette fois. Etat presque normal des fosses nasales (par ailleurs a eu un traitement de sa sinusite par drainage).

o

II - Exemples de résultats partiels :

Observation n° 14 : Ca... Mathilde 43 ans

Rhinite atrophique gauche, d'importance moyenne. Fosse nasale presque normale à droite.

Traitement 1 mois d'Isoniazide à 0,50 en janvier 56.

Amélioration importante. Fosses nasales pratiquement normales à l'examen.

Un an plus tard, en février 57, rechute du côté gauche avec réapparition de l'aspect atrophique.

Nouveau traitement de 1 mois. Guérison maintenue 4 mois plus tard.

Cette observation souligne l'intérêt des reprises du traitement en cas de rechute et des traitements de consolidation en cours d'année.

III - Cas considérés comme un échec

Observation n° 15 : HE... Myriam, 7 ans

Importante atrophie de la fosse nasale droite.

Après 2 mois de traitement à l'INH on note seulement une légère amélioration.

Le traitement n'est pas poursuivi. Considéré comme un échec.

L'ISONIAZIDE DANS LES RHINITES
MUCO-PURULENTES CHRONIQUES DE L'ENFANCE

-:-

Cette rhinite muco-purulente chronique de l'enfance constitue une entité clinique difficile à préciser et dont les frontières sont assez floues avec la rhinite hypertrophique simple d'une part et avec la rhinite atrophique d'autre part. Elle pose en pratique un problème de traitement difficile.

Après avoir éliminé la présence de végétations adénoïdes infectées (mais bien souvent l'enfant a déjà été opéré, et plus souvent même deux ou trois fois plutôt qu'une !) après avoir éliminé par la radiographie systématique l'existence d'une sinusite, dont on connaît bien maintenant la fréquence et la latence chez l'enfant (et qui nécessiterait bien entendu un traitement approprié), après avoir éliminé également une histoire d'allergie nasale ~~plus~~ ou moins surinfectée on se trouve devant un tableau de catarrhe ~~nasal~~ avec sécrétions abondantes et obstruction plus ou moins marquée.

L'examen complet montre bien souvent un état général déficient, un terrain "lymphatique", carencé, ou un niveau social peu élevé. (A ce propos nous avons eu l'occasion de constater la fréquence très grande de l'ozène vrai chez les jeunes Nord-Africains vivant dans la banlieue parisienne).

Ces enfants âgés de 7 à 12 ans le plus souvent, sont donc des "moucheurs chroniques". L'écoulement est presque continu, jaunâtre, muco-purulent, avec des poussées aiguës entraînant des lésions vestibulaires. Le faciès est parfois celui d'un "adénoïdien" et l'enfant est bien souvent apathique ; son travail scolaire laisse à désirer et fait le désespoir des parents. Ce tableau se complète souvent par des signes d'infections descendantes : bronchites à répétition, toux, fébricules qui font pratiquer de multiples "cuti", invariablement négatives. A la rhinoscopie, on trouve "une muqueuse congestive avec des cornets inférieurs souvent volumineux, roses violacés, recouverts d'un exsudat muqueux ou muco-purulent jaunâtre, sec et crouilleux par endroits. Au plancher se trouve en général, un amas de mucosités filantes, blanchâtres". Quelquefois les cornets sont pâles et rétractés et les fosses nasales un peu trop béantes. Devant un tel tableau on sait qu'il faut craindre pour l'avenir car ces rhinorrhées muco-purulentes chroniques constituent dans certains cas des manifestations pré-ozéneuses et on assistera parfois avec désespoir à l'apparition d'un ozène vrai au moment de la puberté, comme le signale RICHIER (48).

Certains auteurs, comme GUIZMEZ et BOSWORTH prétendaient même que la majorité des rhinites catarrhales chroniques étaient un stade préliminaire annonciateur d'un ozène. Cette opinion est sans doute excessive mais il est certain qu'il faut envisager la possibilité de cette évolution et c'est pourquoi il ne faut pas négliger le traitement de ces rhinites chroniques catarrhales.

Les lésions histologiques de la rhinite

catarrhale chronique, décrites par BOSWORTH, sont d'ailleurs assez significatives à ce sujet, puisqu'elles comportent : "une altération puis une disparition des cils vibratils, une hypertrophie des glandes muqueuses, une infiltration leucocytaire péri-vasculaire ainsi qu'une apparition de cellules rondes inflammatoires qui infiltrent la muqueuse. En outre une prolifération du tissu conjonctif et un épaississement de l'épithélium".

Il ne semble donc pas impossible de voir dans ces lésions le stade de début des lésions dégénératives graves caractéristiques de l'ozène constitué.

Enfin, il faut bien avouer qu'il est parfois difficile de faire la distinction clinique entre une rhinite chronique simple avec légère atrophie qui n'évoluera pas, et un ozène au stade de début.

Ce sont ces formes de transition qui nous ont amené à faire un essai de l'Isoniazide dans ces affections et devant les heureux résultats à étendre les indications de ce produit à ces rhinites chroniques muco-purulentes de l'enfant. Il semble d'ailleurs que c'est dans ce type d'affections que les résultats de l'Isoniazide nous ont paru les plus intéressants. "C'est ainsi que nous avons vu souvent par ce seul traitement se tarir des catarrhes muco-purulents anciens, rebelles à de multiples thérapeutiques antérieures et ces résultats allaient souvent de pair avec un relèvement de l'état général, une reprise de l'appétit et un gain de poids" (51).

Mais, là aussi il a souvent été nécessaire de pratiquer plusieurs séries de traitements

pour obtenir un résultat durable comme le montrent les quelques observations suivantes prises à titre d'exemple.

OBSERVATIONS

Observation n° 16 : Le F... Dominique, 6 ans

Rhinorrhée muco-purulente chronique.

A reçu 3 traitements de un mois d'Isoniazide (0,15 + 0,35 g)

Amélioration importante.

Revue 3 ans plus tard. Mouche beaucoup moins.

o

Observation n° 17 : Le P... Dominique, 5 ans

Catarrhe nasal muco-purulent depuis 2 ans.

Sinus normaux à l'examen radiologique.

Pas d'atrophie des fosses nasales.

Traitement I N H : 1 mois

Guérison stable. L'enfant est revu un an plus tard. La guérison se maintient.

o

Observation n° 18 : LEJ... Colette, 7 ans.

Catarrhe nasal muco-purulent depuis 1 an avec légère atrophie de la muqueuse nasale. Nombreux ganglions cervicaux.

Traitement I N H : 1 mois à 2 reprises.

Amélioration nette de la rhinorrhée. Une très légère atrophie persiste à droite.

Un nouveau traitement est prescrit l'année suivante devant la réapparition d'un léger écoulement muco-purulent.

Enfant non revu depuis le dernier traitement.

o

Observation n° 19 : SOH... René, 12 ans.

Rhinorrhée chronique muco-purulente. Après 1 mois de traitement à l'I N H : amélioration de la rhinite. Aspect subnormal. On note une légère atrophie du côté droit pour laquelle on prescrit un nouveau traitement de 1 mois.

o

Observation n° 20 : RO... Gilles, 6 ans

Catarrhe nasal muco-purulent chronique. Ecoulement bilatéral. Légère atrophie à droite.

Après traitement de 2 mois à l'I N H : rhinorrhée a beaucoup diminué. La légère atrophie droite est inchangée.

Donc : résultat partiel du traitement.

o

Observation n° 21 : R... Daniel, 8 ans.

Catarrhe nasal chronique.

Pas d'atrophie de la muqueuse.

Après traitement à l'I N H : pas de résultat sur l'écoulement.

Ce cas est à considérer comme un échec complet.

- VI -

HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION

DE L'ISONIAZIDE

-:-

Remarquons tout d'abord que tant que la pathogénie de l'ozène ne sera pas complètement élucidée le traitement "idéal" restera probablement à découvrir. Aussi longtemps qu'on en sera réduit à des hypothèses pathogéniques plus ou moins solides, la liste des traitements proposés s'allongera. Et si l'on pense qu'en 1936 AMERBACH dénombrerait déjà 65 modes différents de traitement de l'ozène, on se demande ce que donnerait de nos jours un tel recensement !

La plupart des traitements se rattachent, en effet, plus ou moins ouvertement à une des pathogénies de cette affection. L'Isoniazide ne semble pas devoir lui non plus échapper à cette règle de l'arrière pensée pathogénique.

L'hypothèse de l'action anti-tuberculeuse est la première qui vient à l'esprit. Elle semble avoir la faveur des auteurs italiens qui se sont intéressés à la question. Mais cette théorie de l'action anti-tuberculeuse de l'Isoniazide, séduisante par sa simplicité, a en fait, contre elle de nombreux arguments et elle n'est pas la seule qui puisse être envisagée.

L'Isoniazide possède en effet, comme nous l'avons vu, des propriétés secondaires, indépendantes de son activité antibiotique.

Nous envisagerons donc, successivement, les différentes explications possibles du mode d'action de ce produit dans l'ozène.

I - Action anti-tuberculeuse

Si certains auteurs tels que CLERC (11) ou P. BRUNO (8) se gardent de toutes conclusions pathogéniques hasardeuses et se contentent d'enregistrer les bons résultats de l'Isoniazide dans l'ozène, d'autres tels di LAURO (15) prennent au contraire plus nettement parti et se croient autorisés à en déduire que l'ozène est dû à une infection tuberculeuse latente.

Il est certain que devant les résultats obtenus on est tenté de rapprocher ces faits des guérisons remarquables que l'Isoniazide obtient dans toutes les formes de tuberculoses cutanées et muqueuses ; en particulier dans le lupus tuberculeux (2) et (14).

On peut aussi être frappé par le fait que le seul antibiotique d'origine fongique qui ait jamais donné quelques résultats dans l'ozène soit la streptomycine.

En effet de différents côtés cette action de la streptomycine a été signalée. C'est le cas de SEKULITCH de Belgrade (52) qui utilise d'abord des mèches imbibées de streptomycine au 1/20, laissées en place 5 à 6 heures par jour pendant 10 jours de suite et ensuite comme traitement d'entretien une pommade à la strepto. Ayant traité ainsi 300 malades il a obtenu dans tous les cas des améliorations plus ou moins durables et dans 16 p. 100 des cas une guérison avec muqueuse normale. Quant à JAKABFI (29) cet auteur hongrois traite, lui, l'ozène par injections locales, sous-muqueuses de streptomycine + novocaïne et ob-

tient 40 p. 100 de très bons résultats, 33 p. 100 de bons résultats et 27 p. 100 d'échecs sur une série de 30 malades. Citons encore MESOLELLA (40), HOUSTKOVA (28), FRENKEN (21) et J.L. MEUNIER (39) qui, eux aussi, conseillent le traitement par la streptomycine.

Tout ceci semble donc remettre à l'honneur la vieille théorie de l'origine tuberculeuse de l'ozène qui paraissait complètement abandonnée il y a quelques années. Il est, en effet, curieux comme le dit J.L. MEUNIER que "les deux plus importantes substances médicamenteuses anti-tuberculeuses le rimifon et la streptomycine soient actives contre l'ozène".

En réalité, si, autrefois, la constatation de certains troubles trophiques de la muqueuse nasale survenant chez des tuberculeux ("Rhinite pseudo-atrophique tuberculeuse de Moure") avait pu amener certains auteurs tels qu'ALEXANDER à faire de l'ozène une manifestation larvée de tuberculose; si les travaux de NEGRE et BRETEY (43) sur le rôle des bacilles tuberculeux incomplètement évolués ou formes "L" de Fourestier, avaient pu également apporter des arguments à cette pathogénie, en fait actuellement "la plupart des auteurs ne vont pas aussi loin dans la parenté de l'ozène avec la tuberculose et, se basant sur les antécédents des ozéneux, considèrent qu'elle n'aurait qu'un rôle favorisant en déterminant l'existence d'un terrain spécial nécessaire à l'éclosion de la maladie" EYRIES (19).

Aucune preuve bactériologique ou histologique n'a jamais été apportée du rôle de la tuberculose même atténuée et de toutes façons le mécanisme d'action de l'isoniazide resterait

toujours aussi surprenant puisque, comme nous l'avons déjà vu précédemment, LEVADITI (34) a montré que les souches faiblement virulentes ou apathogènes du B.K. sont peu sensibles à l'action de l'Isoniazide.

Remarquons encore que c'est sans aucune idée préconçue sur la pathogénie que CLERC a été amené à reconnaître l'action favorable de l'Isoniazide, mais par le fait d'un "heureux hasard" comme on en voit si souvent en matière de découverte thérapeutique.

o

2) Action vaso-dilatatrice

En dehors de la théorie anti-tuberculeuse qui résiste difficilement à la critique il faut maintenant envisager la théorie selon laquelle l'Isoniazide agirait grâce à ses propriétés vaso-dilatatrices.

La parenté chimique de l'Isoniazide avec l'acide nicotinique ainsi que son action hyperhémique reconnue par de nombreux physiologistes, histologistes et cliniciens semble autoriser cette hypothèse.

Di LAURO lui-même (15) pourtant partisan de l'action anti-tuberculeuse, corrige son affirmation en laissant une place à "l'action vitaminique et vaso-dilatatrice de l'Isoniazide". Cette action vaso-dilatatrice expliquerait l'amélioration de l'état de la muqueuse corrigeant ainsi les troubles trophiques et leurs conséquences : sécheresse, croûtes et surinfection.

En tout cas de multiples traitements vaso-dilatateurs ont déjà été proposés dans l'ozène.

Nous n'en citerons pour preuve que les vasodilatations recherchées par les sympathectomies péri-carotidiennes proposées par BERGIS et ASTERIADES (4) et BERTHEIN (5) ou les sympathectomies péri-maxillaires internes de ESCAT et PHILIPP (17) ou les infiltrations novocaïniques de la fosse ptérygo-palatine de FURSTNER (22). De même les injections d'acétyl-choline conseillées par HALPHEN (26) ou les infiltrations sous-muqueuses de novocaïne de JAKABFI (29).

Enfin, il est intéressant de noter que l'acide nicotinique lui-même a été préconisé, et utilisé avec des résultats intéressants dès 1948 par CINFRIDA (9) et aussi par SEKULITCH (52) et par SEN (54).

C'est d'ailleurs le même processus de vasodilatation locale que recherchait J. LARGER (32) par l'emploi de la pommade au "Trafuril" produit dérivé du nicotinate de sodium (spécialisé par CIBA) et dont il rapportait les résultats encourageants dans sa communication.

La streptomycine locale elle-même pourrait bien agir non seulement par son action antibiotique sur les germes de surinfection mais aussi par la congestion de la muqueuse qu'elle entraîne. Nombreux sont, en effet, les auteurs qui ont utilisé la streptomycine et qui signalent cet effet vaso-dilatateur sur la muqueuse. C'est le cas de SEKULITCH, déjà cité, et de PETITOT (44).

A propos de l'effet vasodilatateur de l'Isoniazide comme agent thérapeutique de l'ozène signalons la fréquence avec laquelle les malades traités par les extraits de rauwolfia ou par la réserpine se plaignent de sensation d'obstruction nasale (probablement due à un

effet de congestion locale). Et la réserpine n'a-t-elle pas été proposée récemment comme traitement de l'ozène en particulier par RIBARI (46).

Dans le cas de l'Isoniazide, comme dans celui de la réserpine, on pourrait donc penser que c'est l'action vasodilatatrice qui intervient.

Enfin la concordance entre les effets vaso-dilatateurs reconnus à l'Isoniazide et les lésions anatomo-pathologiques de l'ozène, qui comportent une atteinte constante des éléments vasculaires à type de péri-artérite fibreuse et de sclérose vasculaire, n'est-elle pas un argument de plus en faveur de l'action de l'Isoniazide sur la vascularisation ?

D'autre part il est intéressant de signaler pour terminer que selon le rapport de Melle LOTTE l'Isoniazide a produit des améliorations (léger gain auditif) chez des malades ayant un déficit cochléaire souvent en rapport avec un traitement antérieur par la streptomycine. Et ceci ne peut guère s'expliquer autrement que par l'action vaso-dilatatrice périphérique de l'Isoniazide (un peu comparable à celle que l'on recherche en traitant certaines surdités par l'acide nicotinique et la vitamine B₁).

o

3 - Action vitaminique

L'hypothèse d'une action vitaminique de l'Isoniazide est également à envisager.

En effet, la formule chimique de l'Isoniazide est assez proche de celle de l'amide

nicotinique ou vitamine PP et l'Isoniazide semble bien avoir, certes à un très faible degré les propriétés vitaminiques de cet amide nicotinique. Documents Rimifon "Roche" 1955 (16).

D'autre part, dès 1946 MAGNONI (36) signalait les résultats favorables de ses essais de traitement de l'ozène avec la vitamine PP.

De leur côté MICHELI-PELLEGRINI et GARDENGHI (42) ont publié en 1957 les résultats particulièrement intéressants qu'ils ont obtenus avec la vitamine PP.

Il paraît donc possible de rapprocher les résultats de l'Isoniazide et ceux de la vitamine PP étant donné leur parenté chimique indiscutable.

Cette hypothèse ne s'oppose pas d'ailleurs à celle qui fait intervenir l'action vasodilatatrice du radical nicotinique car on sait qu'acide et amide nicotinique possèdent tous deux, à des degrés variables, des propriétés vasodilatatrices et vitaminiques à la fois.

o

4 - Action sur le système nerveux végétatif

Cette hypothèse de l'action sur le système nerveux végétatif est également étroitement liée à celle de l'action vaso-dilatatrice. Celle-ci ne serait finalement que le résultat de la dystonie neuro-circulatoire provoquée par l'Isoniazide (Travaux de STURA et MANNARI (55) et Thèse de ROHAN (50)). Cette hypothèse semble cependant contre-dite par d'autres travaux (BONVINO) qui reconnaissent à l'Isoniazide une action para-sympatholytique, sympathomimétique et anti-histaminique faible (6).

Ces propriétés aboutiraient donc plutôt à

une vasoconstriction qu'à une vasodilatation.

o

5 - Action diencéphalique et action sur le "Terrain".

Nous en arrivons là à des hypothèses plus hasardeuses ! Tout ce que l'on sait c'est que l'Isoniazide semble avoir une action sur l'hypothalamus. Cette action diencéphalique serait responsable de l'action sur la faim, sur le psychisme et plus ou moins directement sur la prise de poids. FERRALI (20) .

Mais il semble assez difficile de conclure à un mécanisme d'action de cette sorte dans l'ozène.

Pourtant, signalons que des auteurs italiens ont publié les résultats de leurs essais de traitement de l'ozène par un extrait diencéphalique délipoidé (23).

Enfin, sans vouloir en tirer aucun argument, n'est-il pas curieux de remarquer que la réserpine qui agit indiscutablement sur le diencéphale provoque comme l'Isoniazide des prises de poids importantes (elle a été utilisée dans le traitement des maigreur) et qu'elle a été proposée également dans l'ozène comme nous l'avons vu précédemment.

Si l'on envisage maintenant l'action eutrophique générale qu'entraîne le traitement à l'Isoniazide il semble difficile de voir là la cause de l'amélioration de l'ozène bien que l'ozène coïncide assez souvent avec un certain degré de "misère physiologique" (taudis, Nord-Africains, etc..).

o

6 - Action antibiotique sur la flore microbienne de l'ozène.

Reste enfin l'hypothèse d'une action antibiotique de l'Isoniazide sur les germes de surinfection protéolytique responsable de la cacosmie, mais elle est à rejeter immédiatement car toutes les expériences s'accordent pour refuser toute action de l'Isoniazide sur les germes autres que le B.K. (voir chapitre généralités).

En fin de compte, entre toutes ces hypothèses pathogéniques notre préférence irait peut-être, s'il nous fallait absolument prendre parti, à la théorie vaso-dilatatrice mais celle-ci nécessiterait pour être confirmée de nombreuses études de laboratoire et en particulier des biopsies répétées de la muqueuse nasale pendant sa phase de régénération.

Il n'était pas dans nos possibilités d'entreprendre une telle étude. D'autre part, il est difficile même dans un service hospitalier très actif d'avoir des séries suffisantes de malades en traitement pour une telle affection. L'ozène est déjà par lui-même une affection relativement rare (en moyenne un ozène sur 5000 hommes d'après notre expérience personnelle de dépistage systématique des affections oto-rhino en milieu militaire, portant sur 55.000 jeunes gens examinés, ce qui donne environ un ozène sur 3500 habitants des deux sexes, si l'on tient compte du fait que l'ozène est trois à quatre fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme).

Cette relative rareté de l'ozène est encore accentuée actuellement par la pratique très répandue ces dernières années des trai-

tements chirurgicaux dont il faut bien reconnaître les bons résultats lorsque l'indication est bien posée et l'intervention correctement effectuée.

--:-

- VII -

CONCLUSIONS

-:-

Administré sous forme de suppositoires, voie remarquable par sa bonne tolérance, sa bonne diffusion et sa facilité d'emploi chez l'enfant, l'Isoniazide, utilisé depuis quelques années par de nombreux O R L dans le traitement de l'ozène, représente d'après notre expérience personnelle une excellente thérapeutique susceptible d'entraîner sinon une guérison totale et définitive, du moins dans un grand nombre de cas une amélioration surprenante de la rhinite atrophique croûteuse.

Il n'a pas la prétention de concurrencer la méthode chirurgicale qui reste une intervention excellente et qui a apporté sans nul doute un grand progrès en rhinologie.

Le traitement à l'Isoniazide peut d'ailleurs se combiner utilement en pré- ou post-opératoire, avec la méthode chirurgicale de RAMADIER et EYRIES.

En dehors de l'ozène, l'Isoniazide nous a paru représenter également un traitement intéressant de certaines rhinites chroniques muco-purulentes de l'enfance comme en témoignent les observations rapportées dans cette thèse.

Ces résultats thérapeutiques apparemment inattendus étant donné l'action antitubercu-

leuse isolée et spécifique de l'Isoniazide nous ont amené à nous demander quel était le mode d'action de ce produit dans ces affections nasales de pathogénie si discutée.

Il est bien difficile de choisir entre les différentes explications proposées : action anti-tuberculeuse, action sur le système nerveux végétatif, action vitaminique PP, action vasodilatatrice, action centrale diencephalique ou modification du "Terrain".

Ce ne sont là que des hypothèses qui ne peuvent être qu'évoquées et discutées. Le mécanisme réel s'éclairera peut-être mieux un jour prochain. Ceci ne fait que confirmer la maxime si fréquemment vérifiée en thérapeutique : le pouvoir du médecin dépasse heureusement bien souvent son savoir.

-:-

Vu :
Le Président ;
signé : M. AUBRY

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

(1) AITOFF

Action in vitro de l'I N H
Ann. I. Pasteur T. 83 n° 1
Juillet 1952 pp 130-134

(2) BARAN L.R.

I N H et traitement du lupus tu-
berculeux.
Thèse, Paris 1954 n° 906

(3) BARONI

Expériences cliniques et de labora-
toire avec l'I N H.
Revue suisse de la tuberculose.
Vol. IX fasc. 4 1952

(4) BERGIS et ASTERIADES

Essai de traitement de l'ozène par
la sympathectomie péri-carotidienne.
Ann. Mal. de l'oreille Fév.1926 213

(5) BERTEIN P.

La sympathectomie péri-carotidienne
dans l'ozène.
Arch. Inter. de Laryngol.
Juillet-Août 1928 861

(6) BONVINO G.

Isoniazide e reattività vasale adre-
nalinica e acetyl-colinica.
Ormonologia 1956 16 75

(7) BOURGEOIS P., VIC-DUPONT et coll.

Revue de la Tuberculose.

T. 17 n° 9 1953 page 901

(8) BRUNO P.

Traitement de l'ozène par l'hydrazide de l'acide isonicotinique.

Bollettino delle malattie dell'orecchio, della gola, del naso.

Mars-Avril 1954.

Analyse in Revue de Laryngologie de Bordeaux n° 9-10 1954 p 725.

(9) CINEFRIDA E.

L'acide nicotinique dans le traitement de l'ozène.

Société Française d'ORL Congrès 1948.

(10) CHORINE

Action de l'amide nicotinique sur les bacilles du genre mycobactérium.

C.R. Acad. des Sciences 220 150

1945

(11) CLERC P.

Intervention séance du 15 décembre 1954. Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris.

Voir Annales O R L 1955 72 n° 4

332.333

(12) COUINAUD J.

Les concentrations sanguines et méningées de l'I N H administré par voie rectale chez l'enfant.

Thèse Paris 1955 n° 527

(13) de BEAUCHAMP R.

Sur l'importance de la recherche systématique et du traitement de la sinusite dans les rhinites atrophiques.

Thèse, Paris 1957 n° 474.

- (14) de GRACIANSKY, BOULLE et Mme BOULLE
Documents cliniques et histologiques
sur le traitement du lupus tubercu-
leux par l'hydrazide de l'acide iso-
nicotinique.
Sem. Hôp. Paris, n° 53 20 mai 1953
pp 1634-1642.
- (15) DI LAURO
Traitement de l'ozène par l'I N H
Considérations sur l'étiopathogénie
tuberculeuse de l'ozène.
Riforma medica 1957 71 1127-1129
J.A.M.A. Chicago vol. 166 n° 12,
22 mars 58 pp 1527-1528.
- (16) Documents "Roche" Rimifon 1953.
- (17) ESCAT M.R. et PHILIPP
Essai de thérapeutique de la rhinite
atrophique ozéneuse, par sympathec-
tomie péri-maxillaire interne.
Toulouse Médical n° 5 mai 1945 p 262
- (18) EYRIES Ch
Traitement de l'ozène par un nouveau
procédé de prothèse chirurgicale.
Ann. ORL n° 11 1946 581
- (19) EYRIES Ch
Rhinites atrophiques et ozène.
Encyclopédie médico-chirurgicale ORL
20.355 (1-1951)
- (20) FERRALI J.
Traitement des maigreurs idiopathi-
ques par l'I N H
Thèse Paris 1956 n° 779
- (21) FRENKEN J.H.
Quelques résultats du traitement de
l'ozène par la streptomycine.

Nederlandsch. Tijdschrift voor
Geneeskunde décembre 48

- (22) FURSTNER Joseph
Traitement des rhinites atrophiques
par blocage novocaïnique de la fosse
ptérygo-palatine.
Ann. ORL 1955 72. n° 4 page 405.
- (23) GATTI MANACINI C., SBERNINI C.
Primi risultati dell'impiego di un
estrato illipoïdeo diencefalico nel
trattamento dell'ozena.
Arch. Ital. di otologia, rinologia
e laringologia. Novembre-Décembre
1957 68/6
- (24) GERNEZ-RIEUX Ch.
Etude expérimentale et résultats
des observations cliniques concernant
l'action tuberculostatique de l'INH
Revue de la Tuberculose T. 17
n° 1-2 1953 p 48.
- (25) GRUNBERG et SCHNITZER
Studies on the activity of hydrazine
derivatives of Isonicotinic Acid in
the experimental tuberculosis of
Mice.
Quart. Bull. Sea View Hosp. 13,3,1952
- (26) HALPHEN et DJIROPOULOS
Traitement de l'ozène par l'associa-
tion du bactériophage et de la vaso-
dilatation médicamenteuse.
IIème Congrès Int. ORL Madrid
Presse Médicale Nov. 1932 et Ann. ORL
1933, 1007.
- (27) HUANT
Note sur l'action de très fortes do-

ses d'amide nicotinique dans les
lésions bacillaires.

Gazette des Hôpitaux n° 16
15 Août 1945.

(28) HOUSTKOVA E.

Emploi de la streptomycine dans le
traitement de l'ozène.

Ceskoslovenska otolaryngologia
Prague 1956 5/1

(29) JAKABFI I.

Local treatment of ozaena with
streptomycin-novocaïn.

Fül-ORR-GEGE-GYOGYASZAT, Budapest
1957 n° 4 Décembre p 164.

(30) KLUTKE W., SCHÖLDGEN K.H.

Kapillare Veränderungen unter INH
Tuberkulosesarztzt 1955 9 277

(31) KLUKEN N.

Untersuchungen über die beeinflus-
sung der peripheren.

Gefäß-systems durch Isonicotin-
säurehydrazid

Arch. f. Dermat. 1954 197 1396.

(32) LARGER Jean

Traitement local des rhinites atro-
phiques par les dérivés de l'acide
nicotinique.

Comm. Société d'ORL des Hôp.

15 décembre 1954 in Ann.ORL 1955
72 n° 4 332

(33) LEROUX-ROBERT, COSTINIU et coll.

Rapport au 2ème congrès Inter. ORL
de Madrid 1932

in O R L Intern. 1933 174.

- (34) LEVADITI, GIRARD et coll.
Etude exper. de l'activ. antitub.
de la pyridine-aldehyde-thio-semi-
carbazoné.
C.R. Acad. Sciences Séance 20 no-
vembre 1950 pp. 1174.
- (35) LOTTE (Mlle) et POUSSIER
Traitement de 414 tub. pulm. par
l'I N H (Etude par les chefs de
service de phtisiologie)
Revue de la tubercul. 5 T. 17
n° 1-2 1953
- (36) MAGNONI
Nos connaissances actuelles sur le
traitement de l'ozène par les pré-
parations vitaminées. Epreuves cli-
niques avec la vitamine PP.
Bollettino delle malattie dell'
orecchio. Octobre 1941 p 935
in l'ORL Internat. 9 sept. 1946 p 220.
- (37) MARQUEZY R.A., BACH et CLERMONT
Presse Médicale 1953 61 n° 77
1569-1570
- (38) MAYER et NALLY
Schr. Monat. Chem. 33 1912
- (39) MEUNIER J.L.
Traitement des rhinites atrophiques
"Points de vue ORL" Val-de-Grâce
n° 1 1958.
- (40) MESOLELLA V.
Traitement de l'ozène par la strep-
tomycine.
Arch. Ital. de Laryngol. n° 6 1949
- (41) MICHEL W.
Hormonal-Diencephale Regulations-
störungen während der INH therapie.

Arztl. Wschr. 1953 788

- (42) MICHELI, PELLEGRINI et G. GARDENGHI
Le traitement de l'ozène.
Boll. delle malattie dell'orecchio...
Anno LXXV 1957 n° 3
Analyse in Revue de Laryngologie de
Bordeaux mai-Juin 58
- (43) NEGRE et BRETEY
Aperçus nouveaux sur le rôle des
bacilles tuberculeux incomplètement
évolués, dans la pathogénie de la
tuberculose.
Bull. Ac. Nat. de Méd. Tome 137
n° 5-6 3 et 10 février 53.
- (44) PETITOT
Contribution à l'étude du traitement
de l'ozène.
Thèse Toulouse 1952 n° 70
- (45) RAVINA A. et PESTEL M.
Presse Médicale 1953 61 n° 57
1153-1155
- (46) RIBAKI O.
Action of reserpin therapy on atrophic
process of nasal mucosa.
Füll-Orr-Gegegyogyaszat. n° 4 déc.
Décembre 1957 Budapest.
- (47) RICCI G. et coll.
Clinica terapeutica. Vol. 5
n° 5 1953 p 452.
- (48) RICHIER
Rhinites chroniques
Enc. Méd. Chir. 20350 1-1951
- (49) RIST N. et GRUMBACH
Sur l'activité antituberculeuse ex-

périmentale de l'INH
La semaine des Hôp. n° 40 30 mai 52

- (50) ROHAN Paul Cyril
De certains modes d'action de l'Isoniazide.
Thèse Genève 1957 n° 41.
- (51) ROSSERT et ALBERTINI
Ozène et Isoniazide (à paraître)
- (52) SEKULITCH
Considérations sur le traitement des
rhinites atrophiques.
Revue Laryngologie de Bordeaux
n° 11-12 Novembre-Décembre 1954
- (53) SELIKOFF et ROBITZEK
Hydrazine derivatives of isonicotinic
acid (Rimifon) in the treatment of
active progressive saseous pneumonic
tuberculosis.
The Amer. Rev. of tuberculosis
65 n° 4 401-428 Avril 1952
- (54) SEN M.
Atrophic rhinitis. Role of Broad
spectrum antibiotics and nicotinic
acid in its treatment (a preliminary
report).
Indian Journal of ORL Madras 1957 9/1
- (55) STURA L., MANNARI M.
Influenze vascolari dell'idrazide
dell'acido isonicotinico. Osser-
vazioni cliniche.
Minerva Ginocol. Torino 1954 6 207
- (56) TISON
Sensibilité de divers germes et du
B K à l'hydrazide de l'acide isoni-
cotinique.
Press.Méd. N° 35 21 mai 1952 p 773.

